

心筋ノルエピネフリン含量低下心における心交感神経持続刺激の効果について

著者	池田 淳
号	1976
発行年	1988
URL	http://hdl.handle.net/10097/20148

氏 名（本籍）いけだじゅん
池田淳

学 位 の 種 類医学博士

学 位 記 番 号医第1976号

学位授与年月日昭 和 63 年 2 月 24 日

学位授与の要件学位規則第 5 条第 2 項該当

最 終 学 歴昭 和 54 年 3 月
東北大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目Acute Progressive Reduction of Left Ventricular Contractility During Sustained Sympathetic Stimulation Provoked by Reduction of Prejunctional Norepinephrine Stores.
（心筋ノルエピネフリン含量低下心における心交感神経持続刺激の効果について）

（主 査）

論 文 審 査 委 員教授 滝 島任教授 西 山 明 徳

教授 平則 夫

論 文 内 容 要 旨

心不全時、心筋ノルエピネフリン含量が低下している事は多くの研究者が、実験的、臨床的研究から報告している。一方、ヒトの心不全では、心不全の重症度に比例して血漿カテコラミン濃度が上昇している事が報告されており、心筋ノルエピネフリン含量低下の一因として心交感神経の持続的興奮による交感神経末端でのノルエピネフリン貯蔵の低下が考えられている。また心不全時、交感神経末端で tyrosine hydroxylase 活性の低下が起こる事が実験的に報告されており、心筋ノルエピネフリン含量低下のもう一つの要因と考えられている。心不全時、心交感神経系は、心機能維持に重要な役割を果たすと考えられているが、心筋ノルエピネフリン貯蔵が低下してもなお心機能維持に貢献し得るか否かは未だ明らかではない。そこで著者らは、レセルピンを用い、心交感神経末端ノルエピネフリン貯蔵を低下させた心臓に持続的交感神経刺激を行ない、左室収縮性への影響を検討した。

〔 方 法 〕

体重 12.5 kg から 23 kg の雑種成犬 14 頭を用い、ベントバルビタール 30 mg/kg 静注により麻酔を維持した。気管内挿管による人工呼吸を行ない、動脈血酸素飽和度が 95～100% に維持されるように調整した。左星状神経節を剥離露出し、銀製電極を装着した。左室にカテ先マノメーターを挿入し、左室圧、左室 max dp/dt 測定用とした。心膜に小切開を加え、左室赤道面に平行に一对の超音波クリスタルを植え込み、左室圧 (P)－局所心筋長 (L) ループを記録した。下行大動脈を閉塞し、左室圧を上昇させた時の P－L ループの収縮末期点を結ぶ直線の傾き (E S スロープ) を左室収縮性の一指標とした。プロトコールは以下の如くである。① コントロール群 (n = 6) 左室自由壁 avascular area より約 50 mg の心筋片を採取し、心筋ノルエピネフリン含量測定用とした。血行諸量を記録後、下行大動脈閉塞により E S スロープを記録した。血行諸量の安定後、左星状神経節を 10 Hz, 10 V, 1 msec の条件で 30 分間電気刺激し、1 分、10 分、20 分、30 分、中止 1 分後の血行諸量を記録、下行大動脈閉塞を再度行ない E S スロープを記録した。記録終了後、初回採取部位の近傍から再度心筋を採取した。② レセルピン群 (n = 8) 実験開始 3 時間前にレセルピン 3 mg/kg を静注、コントロール群と同様のプロトコールを行った。心筋ノルエピネフリン含量は、採取した心筋を 0.1 N 塩酸中で homogenize し、4℃で 3000 rpm, 15 分間の遠心後上清を採取し、THI 法を用いて測定した。

コントロール群とレセルピン群の間では左室収縮期圧、左室拡張末期圧には刺激前後を通じて差は無かった。心拍数はコントロール群で高い傾向を示した。左室max dp/dt, ESスロープは刺激前両群間に差を認めなかった。しかし、30分間の刺激後、左室max dp/dtは、コントロール群で刺激前に比較し 2071 ± 166 mmHg/sec から 2223 ± 310 mmHg/sec と有意の変化を示さなかったのに対し、レセルピン群では 2064 ± 200 mmHg/sec から 1608 ± 168 mmHg/sec と有意に低下した ($P < 0.05$)。ESスロープは、コントロール群では30分間の刺激後も変化を示さなかったのに対し、レセルピン群では、すべての実験犬でスロープの減少を示した。実験開始時の拡張末期心筋長を10 mmとして補正平均すると、コントロール群では、 70 ± 11 mmHg/mm から 83 ± 21 mmHg/mm と有意の変化無いのに対し、レセルピン群では 117 ± 22 mmHg/mm から 79 ± 14 mmHg/mm と有意に低下した ($P < 0.05$)。心筋ノルエピネフリン含量は刺激前レセルピン群で約3分の1に低下していた。30分間の刺激後、コントロール群では 941 ± 172 pg/mg・wet tissue から 947 ± 79 pg/mg・wet tissue と変化無かったのに対し、レセルピン群では 341 ± 77 pg/mg・wet tissue から 137 ± 41 pg/mg・wet tissue と更に低下した ($P < 0.05$)。

〔考 察〕

今回の成績は、レセルピンにより左室心筋ノルエピネフリン含量即ち、心交感神経末端のノルエピネフリン貯蔵量の低下した心臓では心交感神経持続刺激により左室収縮性は、正常心に比べ容易に低下し得る事を示した。この事実は、心不全のような心筋ノルエピネフリン含量の低下した心臓では、心交感神経の持続的興奮は心収縮性を維持するよりもむしろ障害する方向に働き、心不全悪化の要因にもなり得る可能性を示唆する。

今回用いたレセルピン投与量、投与後の時間では、諸家の報告から、レセルピンによる心筋細胞の障害は考え難い。また、レセルピン投与時の心筋 β アドレナリン受容体数の変化については諸家の報告は、増加あるいは不変であり、レセルピン投与による心筋 β アドレナリン受容体数の変化が今回の成績の機序とは考え難い。従って、今回のレセルピン投与群での心交感神経持続刺激後の左室収縮性低下は、心交感神経末端におけるノルエピネフリン貯蔵量の低下そのものにより惹起されたものと推定された。

審 査 結 果 の 要 旨

心不全患者では血漿ノルエピネフリン (NE) 濃度は上昇しているが、心筋 NE 含量は低下している。この心筋 NE 含量の低下は心交感神経緊張の亢進状態の持続により引起されると考えられているが、心筋 NE 含量の低下そのものが左室収縮性の低下に関与するか否かは十分に解明されていない。そこで著者は、犬を用いて NE 含量低下心を作成した後、比較的短時間の心交感神経持続刺激を加え、その際の左室収縮性の変化を正常犬のそれと比較することにより心筋 NE 含量の減少が左室収縮性の低下に関与するか否かを検討した。

〔方法〕 ペントバルビタール麻酔犬14頭を人工呼吸下に左側開胸後、左星状神経節に刺激電極を装着、さらにカテ先マノメーターにて左室圧 (P) を、左室前壁に植込んだ超音波クリスタルにて左室自由壁の長さ (L) を測定し、P-L ループを記録した。また、胸部下行大動脈にはテープをかけ、大動脈閉塞用とした。実験は2群に分け、行った。①コントロール群 (n=6)；血行諸量の記録後、一過性の動脈閉塞により左室圧を上昇させ、その時の P-L ループの収縮末期のポイントを結んだ直線の傾き (ES スロープ) を決定し、左室収縮性の指標とした。その後左室自由壁心筋を採取した。次に左星状神経節を 10 Hz, 10 V, 1 msec の条件で30分間電気刺激し、終了1分後に血行諸量の計測、ES スロープの決定、心筋採取を繰り返した。②レセルピン群 (n=8)；実験開始3時間前にレセルピン 3 mg/kg を静注した後、コントロール群と同様の実験を行った。なお心筋 NE 含量は THI 法にて測定した。

〔成績ならびに考察〕 電気刺激前の LV max dp/dt, ES スロープの値はコントロール群とレセルピン群の間に差を認めなかった。しかし刺激終了1分後の両指標の値はコントロール群では刺激前とほぼ等しかったが、レセルピン群では明らかに減少した (LV max dp/dt $2064 \pm 200 \rightarrow 1608 \pm 168$ mmHg/sec, $p < 0.05$, ES スロープ $117 \pm 22 \rightarrow 79 \pm 14$ mmHg/mm, $p < 0.05$)。心筋 NE 含量は刺激前、コントロール群に比べレセルピン群では低く (945 ± 147 vs 341 ± 77 pg/mg wet tissue, $p < 0.05$)、また刺激によりコントロール群では不変であったが、レセルピン群では 137 ± 41 へと減少した。以上の成績は、30分間の左星状神経節刺激によりレセルピン群では左室収縮性が低下することを示し、その原因として心筋 NE 含量の低下することを示唆する。故に、心筋 NE 含量の低下する不全心では心交感神経の持続的奮が左室収縮性の低下を助長させることが考えられる。

〔総括〕 比較的短時間の心交感神経刺激により心筋 NE 含量の少ない左室の収縮性は低下し、対照群の反応とは異なった。このことは、心不全患者では心筋 NE 含量の減少が左室収縮性の低下に関与することを示唆する。本研究の成果は心不全の病態の解明に寄与し、臨床的意義は深い。よって本研究は学位論文に値すると考える。